

Retard form for pharmaceutically active agents.

Patent Number: ☐ EP0599064, B1
Publication date: 1994-06-01
Inventor(s): FLAIG ERNST DR (DE); HARTH KLAUS DR (DE); DEMBOWSKI JUERGEN DR (DE);
HIBST HARTMUT DR (DE); SPENGLER REINHARD DR (DE)
Applicant(s): BASF AG (DE)
Requested
Patent: ☐ JP6211649
Application
Number: EP19930117141 19931022
Priority Number
(s): DE19924239244 19921121
IPC
Classification: A61K9/50; A61K9/28
EC
Classification: A61K9/50H6D, A61K9/50P
Equivalents: CA2103487, ☐ DE4239244, ES2115705T, MX9307196
Cited
Documents: WO9002546

Abstract

Retard (slow-release) form for pharmaceutical agents characterised by a core which contains the agent and by a diffusion-inhibiting firmly adherent covering layer with a thickness in the range from 0.01 to 10 μm , consisting of a chemical network which has been applied to the carrier in a plasma-assisted chemical deposition process, and a process for the production thereof.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-211649

(43) 公開日 平成6年(1994)8月2日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/52	J	7329-4C		
9/32		7329-4C		
47/34	D	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平5-289126	(71) 出願人	590001212 ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャ フト ドイツ連邦共和国 ルートヴィッヒスハー フェン カールーボッシュェーストラーセ 38
(22) 出願日	平成5年(1993)11月18日	(72) 発明者	クラウス ハルト ドイツ連邦共和国 アルトラインゲン シュターレンヴェーク 6
(31) 優先権主張番号	P 4 2 3 9 2 4 4 . 6	(72) 発明者	ハルトムート ヒプスト ドイツ連邦共和国 シュリースハイム プ ラニヒシュトラーセ 23
(32) 優先日	1992年11月21日	(74) 代理人	弁理士 矢野 敏雄 (外2名) 最終頁に続く
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)		

(54) 【発明の名称】 水溶性の固形医薬有効物質の徐放型製剤およびその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 層厚に関係なく正確、均一かつ無公害で高い有効物質含有率が可能な水溶性の固形医薬有効物質の徐放型製剤を提供する。

【構成】 該徐放型製剤は、有効物質を含有する核と、担体上にプラズマ補助化学的析出法で被覆された化学的網状組織からなる、固着した拡散抑制被覆層とからなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 医薬有効物質を含有するかまたはそれからなる核と、少なくとも1つの拡散を妨げる固着した被覆層とからなる水溶性の固形の医薬有効物質の徐放型製剤において、該被覆層が0.01~10 μ mの範囲の厚さを有する、プラズマ補助化学的析出法で担体に被覆された化学的網状組織からなることを特徴とする、水溶性の固形医薬有効物質の徐放型製剤。

【請求項2】 前記被覆層が少なくとも元素ケイ素および炭素を含有し、その際該被覆層のSi含有率が1~40原子%の範囲内にありかつ炭素含有率が60~99原子%の範囲内（それぞれ水素原子の以外のすべての元素の全含有率に対し）にある請求項1記載の徐放型製剤。

【請求項3】 前記核が有効物質の顆粒、凝集塊または結晶からなる請求項1または2記載の徐放型製剤。

【請求項4】 前記核が、有効物質ならびに医薬助剤を含有するベレットからなる請求項1または2記載の徐放型製剤。

【請求項5】 前記核が、有効物質ならびに医薬助剤を含有するタブレットからなる請求項1ないしは2記載の徐放型製剤。

【請求項6】 請求項1から5までのいずれか1項記載の徐放型製剤を製造する方法において、拡散を妨げる被覆層を、少なくとも1種の有機化合物を含有するガス混合物のプラズマ補助の分解により閉じられた密閉空間内で析出させると同時に網状組織を形成させて運動状態にある有効物質担体上に製造することを特徴とする徐放型製剤の製造方法。

【請求項7】 前記ガス混合物が少なくとも1種のSi-有機化合物を含有する請求項6記載の製造方法。

【請求項8】 Si-有機化合物としてヘキサメチルジシロキサンを使用する請求項7記載の製造方法。

【請求項9】 流量を1~10,000sccmの範囲内で1 $\times 10^{-3}$ ~100ミリバールの範囲内の圧力に調整する請求項6から8までのいずれか1項記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、有効物質解放速度の調整の際これまで達せられなかった精確度を提供する、固形の医薬の製剤型のための新種の、極めて薄い徐放層に関する。

【0002】

【従来の技術】 長期に亘る病気の治療の際、薬の服用の頻度をできる限り僅少に保つことが望ましい。このことは、体内での有効物質濃度を安定化し、その結果望まない過剰ないしは不足の投与量の危険を減じることにより不規則な服用を回避することにより治療安全を向上させる。そのほかに患者の治療を容易にする。

【0003】 従って多くの場合に、長期に亘る医薬有効

物質の解放の管理を可能にする医薬の製剤型が追究されている。理想的な場合には、このような徐放型製剤は広い範囲内に精確に調整できる解放遅延ならびに高い有効物質含有率を可能にすべきである。

【0004】 医薬の経口投与のための徐放型製剤を製造するための種々の方法が公知である。

【0005】 骨格タブレットの際は有効物質を適当な助剤からなるマトリックスに埋め込む(Ullmanns Enzyklopaedie der technischen Chemie Band18, Pharmazeutische Technologien)。この種の骨格タブレットからは有効物質は膨潤したおよび/または多孔性のタブレット本体の表面での拡散により緩慢に放出される。

【0006】 有効物質のマトリックスへの埋込みで達成できる遅延作用は条件付きでのみ制御可能であるにすぎない。その際時間の経過と共に上昇する拡散過程はふつうは有効物質の指数関数に相応して低下する解放速度を惹起する。そのほかに骨格タブレットの全量における助剤の割合が高ければ投与できる有効物質量の制限をもたらす。

【0007】 また有効物質解放の遅延は或る種の適当な担体物質、例えば生物学的に分解するポリマーまたはイオン交換体に有効物質を物理化学的結合させることによっても達成できるが、この場合には解放速度は担体物質の分解またはイオン流入により決められる。しかしこのシステムは一般に比較的低配量の有効物質に適するにすぎない。

【0008】 徐放型製剤の製造に広く行われている方法は、有効物質含有の核を、例えばアクリレートおよびメタクリレートのエステルまたはセルロース誘導体、例えばエチルセルロースからなる適当なラッカーを被覆することである。この場合は、該有効物質解放は膜として作用する被膜を通しての医薬剤の拡散により制御される。

【0009】 前記のラッカー被膜の製造は、通例(Bauer-Lehmann-Osteter Wald-Rothgang, Ueberzogene Arzneiformen, WVG, Stuttgart, 1988参照)ラッカー層を回転炉内でまたは流動床反応器でスプレーし、引き続いて乾燥することにより行われる。ラッカー層の塗布のためには有機溶剤または水性溶剤も使用されるが、両者は独特な欠点を持っている。有機溶剤は環境を害する放出をさけかつ作業安全を保証するためには費用のかかる技術的対策を必要とする。そのほかに、有機溶剤の場合には薬剤中で、毒性の副作用を生じる可能性がある残留物の危険がある。水性溶剤は確かに環境に対しかつ毒性の残留物に関して心配はないが、その使用はふつうラッカー被膜の劣悪な均質性をもたらす。従って、これらのことに起因する遅延作用の悪化を阻止するためには、ラッカー層厚を厚くすることを

質のためには適しない。

【0020】これまでに拡散遮断層の製造のためにプラズマ補助PVDおよびCVD法の数多くの商業的使用が公知であるが、その場合には例外なく大面積のふつうでできるだけ滑らかな表面を有する平らな基体が被覆される。しかしこれまで、拡散遮断層のための公知の方法は微細の粗表面を有する小さい3次元の担体の被覆の際にはうまく行かなかった。その際、担体物質への充分な付着（特に厚い層厚の際）、被覆の均一性ならびに層の完全な無欠如は特に問題をもたらした。それ故、C不含の（S1-OないしはS1-N）層での反応性スパッタリングによる有効物質ペレットの拡散遮断被覆のための試験は所望の結果をもたらさなかった。すなわち、250nm未満の層厚では測定できる徐放作用は達成できなかったが、一方、より厚い層厚は引き続く崩壊試験で被覆像の機械的崩壊を伴う被覆層の脆弱化を生じた。それ故、本発明による方法によって有効物質ペレットの微細な粗表面上に良好な徐放層を製造することができたことは一層驚異的なことであった。

【0021】本発明による方法は、プラズマ装置を有する真空装置内で被覆すべき有効物質担体を、機械的または流体力学的補助手段で運動させ、その際同時に、少なくとも1種の有機化合物を含有するガス混合物を所定の流量および圧力でプラズマ帯域に導入させることを特徴とする。該有機化合物は、S1-有機化合物または炭化水素化合物であってよい。プラズマ条件（流量および圧力）は、プラズマ帯域で有機化合物の分解と同時に有効物質担体に網状組成物の形成が行われるように調整する。適するS1有機化合物は、例えばヘキサメチルジシロキサン、ヘキサメチルジシラザン、テトラエチルオルトシリケート、ビニルトリメチルシランならびに他のメチル、ビニル、フェニルまたはアルコキシ基含有のシロキサン、シラザンまたはシランである。特にS1有機化合物として有利であるのはヘキサメチルジシロキサンである。さらに、使用されるガス混合物は希ガス例えばHe、Na、Ar、KrまたはXe、有利にはAr、ならびにO₂またはN₂を含有することができる。その際、混合物の有利な流量は、 1×10^{-3} ~ 100ミリバルの範囲内の圧力で1 ~ 10000 sccmの範囲内にある。

【0022】プラズマの電氣的供給のためには、直流（DC）または交流発電機のどちらかを使用することができ、その際交流発電機は通常13.56MHz（RF）または2.45GHz（マイクロ波）で作業する。その際、DC電圧の真空装置への入力結合は公知のやり方で（例えば、R. F. Bhunshah et al., "Deposition Technologies for Films and Coatings", Noyes Publications, 1982参照）で丸い、棒状のまたはそれ以外の適した幾何学

形を備えた、絶縁電極を介して行い、その際真空装置の残りの部は接地しておく。RF電圧の入力結合は匹敵する方法で行うが、但しその際入力結合した電力を最大にしかつ逆流電力を最小にするため発電機と電極の間に同調ユニット（コイルおよびコンデンサーからなる電気回路）を使用する。選択的に使用できるマイクロ波励起は公知のやり方で無電極で行い、その際真空の外側に中空または同軸導波管を電力を供給するために利用する。マイクロ波のプラズマ帯域への入力結合のためには種々の装置、例えば、内部に石英板を真空密閉物として有するホーンアンテナが公知である。また代りにマイクロ波を、絶縁されかつ真空密閉された基板に固定されているロッドアンテナを使用しても外部導波管から真空装置の内部に導入することができる。その際、真空帯域におけるプラズマ密度は付加的に公知手法で磁場により高めることができる、このことは一般に電荷密度の向上および被覆速度の向上をもたらす。

【0023】均質な被覆ひいてはまた単一の徐放作用を達成するためには、被覆すべき、有効物質含有のまたは有効物質から担体物質を、被覆する間適当な機械的または流体力学的装置で運動状態に保つ必要がある。このための適当な機械的装置として例えば周期的に動くケージ、ドラム、シャーレまたはトラフで、その中で被覆すべき担体を定常的に運動させる。その際、該機械的装置はガス状モノマーの貫流のためおよびプラズマ捕捉のための適当な開口を持っていなければならない。代りに、被覆すべき担体を流動床法により定常的な運動状態に保つことも可能である。

【0024】できるだけ高い被覆速度ならびに被覆の良好な均一性を達成するために重要なことは、ガス導入システム、プラズマ帯域および有効物質担体のための運動装置の最適な全体的配列である。その際、丸いまたは矩形の幾何学形を持つ平面状電極を使用する際は、有効物質担体が機械的に活動させる運動装置の底面が該電極に類似の幾何学形を持ち、その結果電極の形による所定のプラズマ帯域ができるだけ効率的に利用されるのは有利である。同時に、ガス導入システムはプラズマ帯域の均一な貫流を保証すべきである。丸形電極を介してのプラズマ入力結合の際には、例えば共通の中心軸を有する1つ以上の互に重なる運動装置を使用するのが有利であることが立証された。その際、ガス導入は有利にはそれぞれの運動装置の高さで内径を運動装置の外径より若干大きく選定したリング状ガスノズルで行う。その際ポンプシステムの吸引状態は有利には運動装置の外縁から中心へのガスのラジアル方向の流れを保証すべきである。

【0025】本発明による徐放層は、多種多様な種類および形の有効物質担体に使用することができる。適する有効物質担体は、顆粒、単結晶また比較的小コンパクトな結晶または粒末粒子凝集物、特にペレットおよび特にタレットである。これらは医薬の有効物質（それにまた

ビタミンも含まれる)または担体および場合により他の助剤と共にそれを含有する。また、シートも(皮膚浸透性適用のため)本発明により被覆することができる。

【0026】適する製薬学的有効物質は、被覆を通し拡散しかつ体内でその治癒力のあるまたは予防する作用を発揮するために消化液に充分溶解するすべてのものである。

【0027】核中に有効物質と共に含有され得る製薬学助剤は、例えば結合剤、滑剤、成形剤、離形剤、流動制御剤および保存剤ならびに充填剤、軟化剤、耐酸化剤である。

【0028】

【実施例】

例1

有効物質テオフィリンのペレットから、篩を通してペレット直径1.0~1.4mmを有するフラクションを選び出した。該ペレットをメッシュ巾0.4mmの鋼網からなる運動装置にのせ、これを電磁石で駆動する振動装置で振動させた。

【0029】該全装置を筒形真空装置に入れ、これを二段階のポンプシステム(ターボモレキュラーポンプおよびロータリースライドポンプ)で 10^{-6} ミリバールの圧力に真空化した。その後で内径150mmを有するリング状ガスノズルを介して分圧 2×10^{-2} ミリバールを有するヘキサメチルシロキサン(メーカー:Merck社、純度>99%)および分圧 1×10^{-2} ミリバールを有するアルゴンからなるガス混合物を導入した。その際、ポンプシステムの一定の吸引出力でヘキサメチルジシロキサンの流量は35.8sccm(毎分標準立方センチメートル)であった。

【0030】水平に鋼網の下に56mmの距離に設置された丸い鋼電極(直径150mm)にRF発電機を使用し周波数13.56MHzの交流圧で衝撃を与えた。RF発電機の出力を100Wに制御し、その際鋼電極に接地点に対し-570Vの電圧を調整した。14分の被覆時間RF発電機を遮断し、それにより被覆を終了させた。

【0031】被覆したペレットをパッチホルダー付Paddel Model USP XXI装置で50rpmの回転数および37℃の温度で崩壊テストした。その際、900mlの試験容積中に先ず始めに0.08Nの塩酸を添加してpH値を1.2に調整した。2h経過の後に該試験媒体を緩衝液添加法によりpH値6.8に変

えた。放出された有効物質の濃度を測定するために、始めから、従ってまたpH1.2でも、1時間毎に10mlの試験量を採り、分光計を使用して270nmの波長における吸光度を測定した。崩壊テストの試験結果は表1に挙げてある。

【0032】例2

例1におけるように被覆したが、被覆時間は56分であった。

【0033】例3

有効物質テオフィリンのペレットから、篩により1.0~1.4mmのペレット直径を持つフラクションを選び出した。有効物質担体をアセトン/イソプロパノール混合物中に溶解したエチルセルロースでPETシート上に一層で貼り付けた。

【0034】有効物質担体を有するシートを筒形状の真空装置に入れ、これを二段階のポンプシステム(ターボモレキュラーポンプおよびロータリースライドポンプ)で 10^{-6} ミリバールの圧に真空化した。その後で内径150mmを有するリング状ガスノズルを介して分圧 2×10^{-2} ミリバールを有するヘキサメチルジシロキサンおよび分圧 1×10^{-2} ミリバールを有するアルゴンからなるガス混合物を導入した。その際ポンプシステムの一定の吸引出力でヘキサメチルジシロキサンの流量は35.8sccmであった。

【0035】担体シートに中心で向い合って56mmの距離に設定して丸い鋼電極(直径150mm)にRF発電機を使用して周波数13.56MHzの交流電圧で衝撃を与えた。RF発電機の出力を100Wに制御し、その際鋼電極に接地点に対し-480Vの電圧に調整した。6分12秒の被覆時間の後RF発電機を遮断し、それにより被覆を終了した。

【0036】このように被覆したペレットを貼付した状態で例1におけるように崩壊テストした。

【0037】崩壊テストの試験結果を表1に挙げてある。

【0038】例4

例3のようであるが、被覆時間は12分24秒であった。

【0039】例5

例3のようであるが、被覆時間は49分38秒であった。

【0040】

表 1

崩壊時間 (h)	比較試験 (無被覆)	放出された有効物質質量 [%]				
		例 1	2	3	4	5
0	0	0	0	0	0	0
1	98.4	67.5	17.3	8.4	3.5	0.4

(6)

特開平6-211649

9	10					
2	99.5	84.5	28.3	19.6	8.8	2.4
3	100	90.0	36.8	30.6	13.4	3.0
4	100	93.5	43.9	42.1	19.6	4.0
5	100	95.2	50.2	50.7	25.1	5.5
6	100	96.7	55.6	59.9	29.5	6.2
7	100	98.2	60.3	70.8	35.1	7.6
8	100	98.3	63.8	77.2	40.5	9.0

フロントページの続き

(72)発明者 ユルゲン デムボフスキー
 ドイツ連邦共和国 ゲルハイム シラーシ
 ユトラーセ 30

(72)発明者 ラインハルト シュベングラー
 ドイツ連邦共和国 ルートヴィッヒスハー
 フェン コメニウスシュトラーセ 6

(72)発明者 エルンスト フライク
 ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク ラン
 グゲヴァン 38-2